

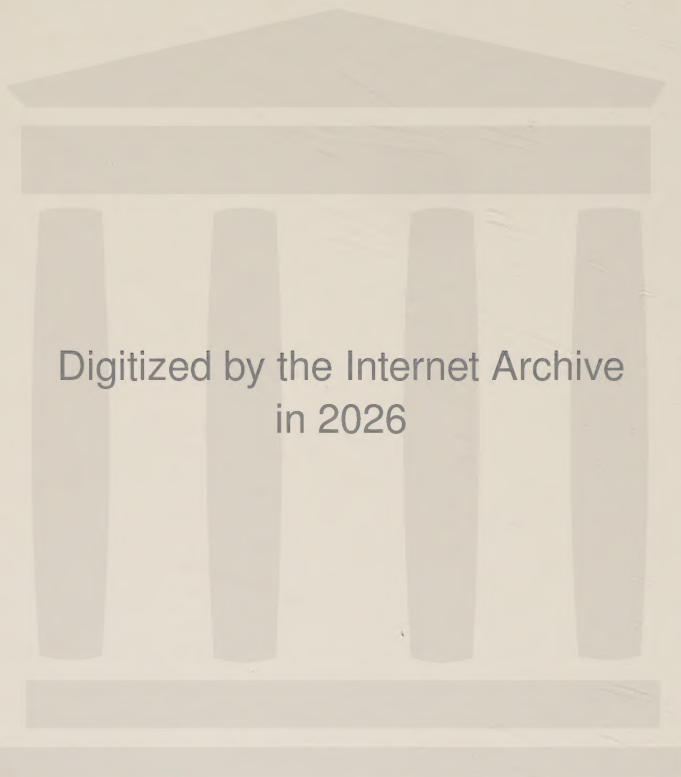
Aus der Urologischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

EINFLUSS VON GESTONORON- CAPRONAT AUF DEN IN VITRO-STOFFWECHSEL VON H³-TESTOSTERON IM MENSCHLICHEN PROSTATAADENOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Lothar-Joachim Grützmann
aus Crimmitschau

Mainz 1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0062

Aus der Urologischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

EINFLUSS VON GESTONORON- CAPRONAT AUF DEN IN VITRO-STOFFWECHSEL VON H³-TESTOSTERON IM MENSCHLICHEN PROSTATAADENOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Lothar-Joachim Grützmann
aus Crimmitschau

Mainz 1975

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. Langendorf

Referent: Prof. Dr. Orestano

Korreferent: Prof. Dr. Hohenfellner



INHALT	Seite
A	EINFÜHRUNG 1
1.	Allgemeines 1
2.	Abhängigkeit der Prostata vom Androgenstoffwechsel 2
3.	Stoffwechsel des Testosterons 3
4.	Testosteronmetabolismus in der Prostata 5
5.	Möglichkeiten der Hormon- therapie des Prostataadenoms 10
B	ARBEITSHYPOTHESE 14
C	MATERIAL UND METHODE 15
1.	Gewebe 15
2.	Reagenzien 15
3.	Versuchsanordnung 16
4.	Zertrümmerung und Steroid-Extraktion 17
5.	Dünnschichtchromatographie 17
6.	Identifikation der Steroide 18
7.	Messung der Radioaktivität 18
8.	Statistisches Verfahren 19
D	ERGEBNISSE 21
	Tabellen und Abbildungen 24
E	DISKUSSION 33

II

F	ZUSAMMENFASSUNG	37
G	LITERATURVERZEICHNIS	39

A E I N F Ü H R U N G =====

1. Allgemeines

Obgleich in der neueren Literatur schon ausgiebig auf Wesen und Bedeutung des Prostataadenoms und seiner konservativen Behandlung hingewiesen wurde, soll im folgenden noch einmal das Wichtigste zusammengefaßt werden. In Anbetracht der Tatsache, daß die ersten morphologischen Veränderungen im Sinne einer Adenombildung bereits um das 50. Lebensjahr bei den meisten Männern einsetzen und sich bei 75 - 100 Prozent aller Männer ab dem 6. Lebensjahrzehnt ein Prostataadenom nachweisen läßt (Reischauer 1925, Staehler 1959), darf diese Erkrankung mit Recht als die häufigste des alternden Mannes innerhalb des urologischen Fachgebietes bezeichnet werden. Es handelt sich hierbei um hormonell bedingte "Tumoren" mit knotenförmiger Wucherung der harnröhrennahen Teile der Prostata von vorwiegend adenomatösem oder andenomyomatösem evtl. auch rein myomatösem Charakter. Die Prostata im engeren Sinne wird dabei verdrängt (Sandritter 1973).

Klinisch manifestiert sich diese Erkrankung zunächst wegen des erhöhten Blasenausgangswiderstandes in einer Abschwächung des Harnstrahls, worauf unbehandelt alsbald ein Anstieg der Restharnmenge mit der Gefahr einer Harninfektion und im Endstadium die Urämie folgt.

Die Entwicklung einer wirksamen konservativen Therapie des Prostataadenoms neben der chirurgischen gewinnt deshalb immer mehr an Bedeutung, weil die Mortalität nach operativer Behandlung dieser Erkrankung mit 1,5 Prozent relativ hoch ist (Orestano 1972) und sich die

Zahl wegen anderer Organerkrankungen nicht op - fähiger adenomkranker Männer aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung ständig erhöht.

2. Abhängigkeit der Prostata vom Androgenstoffwechsel

Durch die Beobachtungen von John Hunter 1786, Berthold 1849, Moore 1947 an Pseudohermaphroditen und Gloyne et al. 1970 wird bewiesen, daß die Prostata in Wachstum und Funktion von einer intakten Hodenfunktion abhängig ist.

Die durch präpubertale Kastration oder hypophysären Hypogonadismus verhinderte Entwicklung der Prostata sowie die durch postpubertale Kastration oder Hypophysektomie zu Beginn der zweiten Wachstumsphase der Prostata auftretende Atrophie derselben kann durch Androgen-Substitutionstherapie verhindert werden (Orestano et al. 1974). Die grundlegenden Arbeiten von Huggins und seinen Mitarbeitern (1940, 1948), denen die Einführung der kontrasexuellen Behandlung des Prostatakarzinoms folgte, zeigten die Wirkung des Testosterons auf die Prostata und deckten das gegensätzliche Verhalten der weiblichen Sexualhormone auf morphologische und biochemische Prozesse in diesem Organ auf.

Gleichwohl werden diese Erkenntnisse durch Arbeiten untermauert, wonach Östrogene eine squamöse Metaplasie der mittleren und lateralen Lappen und Androgene eine fokale Hyperplasie am dorsalen und lateralen Lappen der foetalen Prostata hervorrufen (Halban 1904, Andrews 1951, Price 1962).

Ebenfalls vom Androgenstoffwechsel abhängig sind die Entstehung und das Wachstum des Prostataadenoms.

Während das Gewicht mit ca. 20 g, die Struktur und Funktion der Prostata ab dem 20. Lebensjahr für nahezu 30 Jahre konstant bleiben, beginnt bei ca. 75 Prozent der

Männer im 6. Lebensjahrzehnt eine zweite Wachstumsphase dieses Organs, welches ein Gewicht von über 200 g erreichen kann (Swyer 1944, Anderson 1966). Diese neoplastische Vergrößerung der Prostata, welche ausschließlich den auch im Erwachsenenalter östrogensensiblen Organanteil betrifft (Lowsley et al. 1944, Huggins et al. 1948, Andrews 1951), korreliert mit dem Zeitpunkt der beginnenden Atrophie der Organe des gesunden alternierenden Mannes (Orestano 1972). Die Tatsache, daß beim Eunuchen, Eunuchoiden, bei hypophysären Infantilen mit Verlust ihrer sekundären Geschlechtsmerkmale vor dem 40. Lebensjahr ein Prostataadenom nicht nachgewiesen werden konnte (Deming et al. 1939, Moore 1947), zeigt, daß die Entwicklung einer Prostatahypertrophie die erhaltene Hodenfunktion voraussetzt.

All diese Befunde deuten auf einen Zusammenhang zwischen Prostatahypertrophie und androgenen Hormonen bzw. altersabhängigem Endocrinium hin.

3. Stoffwechsel des Testosterons

Testosteron, ein 17 beta-hydroxy-C19-Steroid (Androst-4-en-17 beta-3-on), ist das wirksamste im menschlichen Körper produzierte Androgen (Lucas et al. 1957, Oertel und Eik-Nes 1959, Orestano 1972). Seine Synthese erfolgt unter dem steuernden Einfluß des Luteinisierungshormons mit ca. 95 Prozent hauptsächlich in den Leydig'schen Zellen der Hoden aber auch in Nebennieren, Leber, Prostata, Ductus seminiferi, Ovarien und Skelettmuskulatur (Anliker et al. 1956, Borgstede et al. 1963, Christensen und Mason 1965, Dorfman et al. 1963, Lipsett et al. 1964, Savard et al. 1952, Tamaoki et al. 1969). Grundbausteine hierzu sind Acetat und Cholesterol, welche über den Zwischenschritt des delta-5-Preg-

nenolons auf zwei verschiedenen Wegen zu Testosteron synthetisiert werden können (Dorfman et al. 1967, Hall et al. 1964, Kahnt et al. 1961, Savard et al. 1952, Wotiz et al. 1960).

Die Produktionsrate aller Androgene wird im Mittel mit ca. 16mg/d angegeben, woran Testosteron im Mittel mit ca. 7mg/d beteiligt ist (Horton und Tait 1966, Vermeulen 1968).

Um die Zielorgane vor einer Überflutung mit Hormonen zu schützen, werden diese an Plasmaproteine gebunden und somit dem Stoffwechsel entzogen (Klose 1973). Diese rasch reversible Bindung kann durch Plasma-Albumin und Transcortin erfolgen (Lee et al. 1971, Mercier 1966, Sandberg et al. 1957, Wotiz et al. 1954). Die höchste Affinität für Testosteron besitzt das testosteronbindende Globulin aus der beta- Globulin-Fraktion, woran dieses zu 90 Prozent gebunden wird (Corvol et al. 1971, Forest et al. 1968, Rosenfield 1971, Vermeulen et al. 1971). Mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil dieses proteingebundenen Testosterons zu, und somit die androgene Wirksamkeit des freien und damit potenteren Testosterons ab (Kent et al. 1966, Vermeulen et al. 1971, Young et al. 1968). Ebenso haben die Östrogene durch eine Konzentrationserhöhung des testosteronbindenden Globulins einen neutralisierenden Einfluß auf Testosteron (Bird et al. 1969, Kato et al. 1968).

Die Plasmakonzentration, welche bis zum 9. Lebensjahrzehnt konstant bleibt, beträgt im Mittel für Testosteron ca. 70ng/100ml, für Androstendion ca. 6ng/100ml und für Dehydroepiandrosteron ca. 40ng/100ml (Burger et al. 1964, Kent und Acone 1966, Young und Kent 1968), wovon der Anteil des freien Testosterons jedoch nur 0,2 - 3,0% beträgt (Vermeulen et al. 1969, Orestano 1972). Ebenfalls im Plasma erfolgt eine Interconversion zwischen Testosteron und Androstendion, wobei das Gleichgewicht fast völlig zur Seite des Testosteron verschoben ist

(Horton und Tait 1966).

Beim gesunden Mann werden täglich 50 µg der zirkulierenden Androstendion- und Testosteronmenge in Östron und Östradiol umgewandelt (Brenner et al. 1969). Dieser Abbauweg ist somit die Hauptquelle für die gegen geschlechtlichen Östrogenhormone beim Mann. Testosteron selbst wird vorwiegend in der Leber, aber auch in den Nieren, in der Haut und in den akzessorischen Genitaldrüsen zu verschiedenen Metaboliten abgebaut, deren Hauptanteil die 17-Ketosteroide bilden. Diese werden durch Koppelung an Glukuronsäure und Schwefelsäure inaktiviert und vorwiegend über die Niere ausgeschieden (El-Attar et al. 1964, 1965, 1969, Demisch et al. 1969, Gustafsson et al. 1970, Knapstein et al. 1971, Martin et al. 1971). Die Testosteronabbauprodukte sind fast alle androgen unwirksam (Dorfman und Ungar 1965, Farnsworth 1965).

4. Testosteronmetabolismus in der Prostata

Der Androgenmetabolismus in der normalen menschlichen Prostata sowie im menschlichen Prostataadenom ist durch in vitro- und in vivo-Experimente in den einzelnen Phasen geklärt worden (Orestano et al. 1974).

Neben dem 17-keto-Weg, welcher hauptsächlich in Muskel und Leber beschriftet wird, unterscheidet man in der Prostata zwei Abbauwege des Testosteron (Staub 1968). Von besonderer Bedeutung ist hier und in anderen androgenabhängigen Organen der im folgenden noch näher beschriebene 17 alpha-hydroxy-Weg, während der 17 beta-hydroxy-Weg in der Prostata quantitativ keine Rolle spielt.

Das freie Testosteron im Plasma diffundiert gemäß einem Konzentrationsgefälle passiv in die Zellen der Prostata

(Wilson 1972), welche einen wesentlich höheren Grad der Aufnahmefähigkeit für Testosteron und Dihydrotestosteron besitzt als Leber- oder Muskelgewebe (Hansson et al. 1971, Tveter 1969). Hier wird es vorübergehend in unveränderter Form an ein zytoplasmatisches Protein mit niedriger Bindungsspezifität gebunden, welches als eine Art Speicherrezeptor ähnlich dem im Blutplasma bezeichnet werden kann, der in der Lage ist, den Hormonmetabolismus zunächst zu verhindern und in größerer Menge als die "echten Rezeptoren" vorhanden ist (Aakvaag et al. 1972, Mainwaring a, b, 1969, Wurtman und Jensen 1968). Hierbei werden die dem Metabolismus dienenden proteingebundenen Enzyme als "echte Rezeptoren" bezeichnet. Eben solche Speicherrezeptoren für Testosteron sind auch im Nucleus vorhanden. Das freie Testosteron wird alsbald durch das Enzym 5 alpha-Reduktase (4-delta-3-ketosteroid-5 alpha Oxidoreduktase), welches sowohl im endoplasmatischen Retikulum des Cytoplasmas als auch am Chromatin des Zellkerns gebunden vorgefunden wird, irreversibel zu seinem Hauptmetaboliten 5 alpha-Dihydrotestosteron reduziert (Bruchowsky und Wilson 1968, Harper et al. 1971, Shimazaki et al. 1970). Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß die 5 alpha-Reduktase als Enzym mit der größten Aktivität zu über 50 Prozent an das Chromatin des Zellkerns gebunden ist, während sonst nur 2 - 4 Prozent des gesamten Zellbestandes eines Enzyms im Zellkern lokalisiert sind (Frederiksen und Wilson 1971, Moore und Wilson 1972). In einer weiteren durch die 3 alpha-hydroxysteroid-Dehydrogenase (3-keto-Reduktase), deren Existenz nur im Cytosol und nicht im Nucleus nachgewiesen ist, katalysierten Reaktion wird 5 alpha-Dihydrotestosteron (DHT) zu Androstandiol umgewandelt (Wilson et al. 1969). Der durch die 17 beta-hydroxysteroid-Dehydrogenase katalysierte oxidative Abbauweg des Testosteron zu Androstendion spielt wie überhaupt der analoge beta-hydroxy-Weg

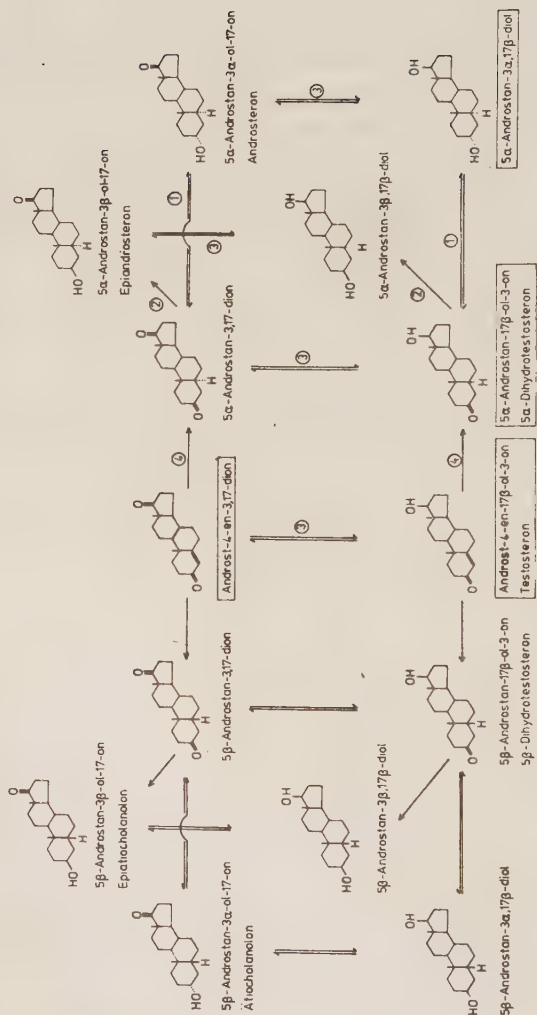
im Prostatagewebe quantitativ keine Rolle (Giorgi et al. 1971). Alle an der Verstoffwechselung des Testosteron im Prostatagewebe beteiligten Enzyme benötigen NADP bzw. NADPH als Cofaktoren (Chamberlain et al 1966). Abbildung 1 (nach Altwein et al. 1974) gibt eine genaue Übersicht über die Stoffwechselwege des Testosteron und der daran beteiligten Enzyme in der Prostata. Dihydrotestosteron, das als Hauptmetabolit des Testosteron nicht nur in vitro sondern auch in vivo nachgewiesen ist (Becker et al. 1972), spielt nicht nur eine wesentliche Rolle in der Entwicklung der Prostatahypertrophie sondern scheint vielleicht sogar der auslösende Faktor schlechthin zu sein. Zahlreiche Versuche und Beobachtungen lassen diese Schlußfolgerung zu.

Während die Umwandlungsrate von Testosteron in Dihydrotestosteron unterschiedlich in jedem Gewebe, bei jeder Spezies und im selben Gewebe abhängig vom Alter der Spezies ist, bleibt sie mit zunehmendem Alter auch in den Spezies (Mensch, Hund) hoch, die öfter an einer benignen Hypertrophie der Prostata erkranken (Gloyna und Wilson 1969).

Beim Mann steigt die DHT-Konzentration, die in der hypertrophierten Prostata im Gegensatz zur gleichbleibenden Testosteron- und Androstendion-Konzentration 5 mal höher ist als in der normalen, vom 7. Lebensjahrzehnt ab an. Ferner wurde festgestellt, daß in der nicht hypertrophierten Prostata die DHT-Konzentration ganz im Gegensatz zu der des Testosteron im periurethralen Bereich ca. 2 mal höher als im peripheren Anteil ist. Beim Prostataadenom ist die DHT-Konzentration im harnröhrennahen Anteil immer 3 - 4 fach höher als in der äußeren Drüsenregion (Siiteri und Wilson 1970). Dihydrotestosteron, welches sich als starker Stimulator des Prostatawachstums in vivo und in vitro zeigt

5 β -Reduktionsprodukte

5α-Reduktionsprodukte



Stoffwechselwege des Testosteron in der Prostata. Die 4 Hauptandrogene sind eingezeichnet. ① 3- α -Hydroxysteroid-dehydrogenase; ② 3- β -Hydroxysteroid-dehydrogenase; ③ 17- β -Hydroxysteroid-dehydrogenase; ④ 5- α -Ketosteroid-5- α -oxidoreduktase

(Orestano 1972), induziert in Zellkulturen vom Prostatagewebe die Zellproliferation, wohingegen Testosteron in seinem Einfluß auf Zellteilung und Epithelhyperplasie wirkungslos ist (Baulieu et al. 1968, Lasnitzki 1971, Robel et al. 1971).

Unabhängig von seinem Bildungsort wird DHT an ein hochspezifisches Protein gebunden und ist nur in dieser Form aktiv. Im Nucleus, in dem die DHT-Konzentration zu jedem Zeitpunkt höher als die Testosteronkonzentration ist, sind diese androphilen Moleküle, an die DHT neben den "echten Rezeptoren" gebunden vorliegt, NaCl-löslich (Bruchowsky und Wilson 1968, Hansson et al. 1971). Nur das rezeptorgebundene DHT, wobei dem Rezeptor die Eigenschaft eines Carriers zukommen könnte, kann in den Nucleus aufgenommen werden, und so offenbar mittels Enzyminduktion die m-RNA-Synthese zu bewirken und damit an der Proteinsynthese teilzunehmen (Fang et al. 1969, 1971, Hansson et al. 1972, Jakob und Monod 1961, Mainwaring et al. 1971). Dieses Modell für die Wirksamkeit des DHT auf die Proteinsynthese in der Prostata - eine Wirkung von Steroidhormonen generell ist die Förderung der RNS-Synthese in den Nuclei (William-Ashman 1965, Wilson 1963) - scheint eine hohe Organspezifität zu besitzen, da es für die Leber in wesentlichen Teilen nicht nachweisbar ist (Klose 1973). Unklar ist hierbei allerdings neben der genauen enzymatischen Wirkung, für welche nach Rubin 1975 folgende drei Wirkungsmechanismen diskutiert werden,

1. allosterische Modifizierung der biologischen Proteine und eine dadurch bedingte Vermehrung der Eiweißsynthese
2. Coenzymfunktion in der Proteinbiosynthese
3. Inaktivierung von Repressormolekülen, die aus einer beschleunigten Syntheseleistung der Zellen resultiert

ob diese durch den Hormon-Rezeptor-Komplex, der eventuell am Chromatin des Zellkerns gebunden wird, oder nur vom losgelösten DHT hervorgerufen wird. Ebenso ungeklärt sind die Gründe der Kumulation des DHT als Stoffwechselprodukt des Testosteron im Prostataadenom bezüglich Ursache oder Resultat desselben.

5. Möglichkeiten der Hormontherapie des Prostataadenoms

Ein quantitativer und qualitativer Unterschied der DHT-Bildung aus Testosteron zwischen normaler und hypertrophierter menschlicher Prostata konnte bei Konzentrationen bis $11 \cdot 10^{-8} \text{ mol/l}$ in vitro nicht nachgewiesen werden (Giorgi et al. 1971, Siiteri und Wilson 1970). Die hypertrophierte Prostata dagegen ist trotz erhöhter Androgenretention nicht in der Lage, angebotene hohe Androgendosen im selben Maße zu verwerten, wie die normale Prostata. Diese zur Akkumulation von DHT führende Erscheinung läßt auf eine verminderte Fähigkeit des Enzymsystems, Steroide zu metabolisieren, schließen (Hansson et al. 1971). Legt man der Entstehung eines Prostataadenoms die Anhäufung von DHT als Ursache zugrunde, könnte die negative Beeinflussung des Androgenstoffwechsels im Prostataadenom hinsichtlich der Bildung von DHT klinische Bedeutung erlangen.

Neben der Kastration, deren hemmende Wirkung auf die Prostatasekretion und die atrophischen Veränderungen in den Acini und Tubuli der Prostata beim Hund sich durch eine Suppression der Androgenproduktion erklären lassen, schreibt man Östrogenen, Anti-Androgenen und besonders Gestagenen einen hemmenden Einfluß auf die DHT-Neubildung zu.

Schon in den Jahren 1940 und 1941 beobachteten Clark,

Huggins und Hodges eine Schrumpfung von Acini und Tubuli der hypertrophierten Prostata des Hundes unter dem Einfluß der Östrogenbehandlung. Neben einer hemmenden Wirkung der Östrogene auf die DHT-Neubildung und die Aufnahme radioaktiver Steroide in die Nuclei der Hunde- und Rattenprostata (Groom et al. 1971) wurde diese Inhibition des Testosteronmetabolismus auch im Gewebe des menschlichen Prostataadenoms beobachtet. Allerdings konnte hier eine signifikante Wirkung nur bei Verwendung von biologisch aktiven Östrogenen verzeichnet werden (Farnsworth 1969). Nach Ergebnissen neuerer Arbeiten konnte eine Senkung des Testosteronabbaus durch Zugabe von Östradiol - 17 beta und Diäthylstilböstrol bei der hypertrophierten Prostata des Mannes nicht oder erst bei Konzentrationen, die bei therapeutischer Anwendung nicht zu erreichen sind, beobachtet werden (Orestano 1972, Orestano et al. 1974, Altwein et al. 1974). Neben einer Senkung der (freien?) Androgenkonzentration im Blut kann eine Hemmung der LH - Produktion, allerdings mit tachyphylaktischer Wirkung, nach Östrogenzugabe als gesichert angenommen werden (Hohlweg 1956, Orestano 1972).

Während Östrogene beim Prostataadenom nur in Einzelfällen klinisch angewendet werden, kommt den Gestagenen eine zunehmende Bedeutung bei inoperablen Patienten mit dieser Erkrankung zu (Altwein et al. 1974). Progesteron und seine Abkömmlinge senken im Tierexperiment das Gewicht der Prostata und der Samenblasen ohne Einfluß auf Hodenfunktion und -morphologie, reduzieren die Androgenaufnahme in dieselben und mindern die DHT-Bildung aus Testosteron (Hahn et al. 1968, Stern und Eisenfeld 1971, Tveter und Aakvaag 1969). Aber nicht nur im Tierexperiment sondern auch beim menschlichen Prostataadenom wurde nach Zugabe von 17 alpha-Hydroxyprogesteron - Capronat und 19 nor - 17 alpha - Hydroxyprogesteron - Capronat (Depostat^R),

welches etwa 10 mal stärker als ersteres sein soll, durch in vivo und in vitro Experimente eine signifikante Hemmung der DHT-Neubildung beobachtet (Orestano et al. 1974 a, b). Für Progesteron und seine Abkömmlinge werden folgende Wirkungsmechanismen im Hinblick auf die Unterdrückung der DHT-Neubildung diskutiert:

- a. Die Aufnahmefähigkeit der Erfolgsorgane für Androgene wird vermindert.
- b. Der Testosteronstoffwechsel wird verändert
 - 1. durch enzymatische Hemmung
 - 2. andere Abbauewege werden bevorzugt
- c. Die Bindungsfähigkeit des Testosterons an die reduzierenden "echten Rezeptoren" wird durch kompetitive Hemmung vermindert.

Untersuchungen in jüngster Zeit an mit Depostat^R vorbehandelten Patienten haben aber ergeben, daß die Aufnahme von radioaktiv markierten Androgenen in Prostata und Musculus rectus abdominis im Gegensatz zu unbehandelten Patienten um die Hälfte erniedrigt ist und andere als die schon bekannten Abbauewege nicht eingeschlagen werden (Orestano et al. 1974).

Der Vollständigkeit halber seien noch die als Anti-Androgene bezeichneten Substanzen Cyproteron und Cyproteron - Acetat erwähnt. Bei Anwendung dieser sich noch in experimenteller und klinischer Erprobung befindlichen Substanzen wurde eine erniedrigte Testosteronaufnahmefähigkeit und eine Hemmung der DNS - Synthese für die untersuchten Gewebe festgestellt (Tvetter und Aakvaag 1969, Hansson und Tvetter 1971). Die eigentliche Wirkung von Cyproteron - Acetat soll allerdings an der verhinderten Bildung eines DHT - Nucleuschromatin - Komplexes liegen. (Walsh und Korenmann 1971).

Orestano und Mitarbeiter (1974) konnten jedoch bei in vivo und in vitro Experimenten keine Hemmung der DHT - Neubildung bei Konzentrationen von 1 - 2 mcg für Cypro-
teron - Acetat beobachten. Beide Substanzen sollen nach Untersuchungen von Markewitz und Mitarbeitern (1969) reversible Schädigungen an Germinalzellen und irreversible an den Leydig'schen Zellen bewirken.

B A R B E I T S H Y P O T H E S E
=====

Nach Kenntnis der Stoffwechselwege des Testosterons im Gewebe der normalen und der hypertrophierten Prostata soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden,

1. ob Depostat unter den gegebenen Versuchsbedingungen zu einer Hemmung der Testosteron - Metaboliten - Neubildung führt.
2. ob diese Hemmung, falls sie feststellbar ist, unterschiedlich in Abhängigkeit von der Konzentration des zugegebenen Depostat ist.
3. ob der Wirkungsgrad η des Testosterons nach Depostatzugabe eine Funktion der Substratmenge ist.
4. ob diese Funktion gleich bei allen zugegebenen Depostatkonzentrationen ist.

Eine Klärung dieser Fragestellung könnte im Hinblick auf die hemmende Wirkung des Depostat auf die DHT - Neubildung wichtige Aufschlüsse über dessen Wirkungsmechanismus liefern.

Der in vitro Versuch wird durch einen Vergleich der Arbeiten von Becker und Mitarbeitern (1972), Siiteri und Mitarbeitern (1970) sowie von Gloyna et al. 1970, wonach Stoffwechselwege und quantitative Metabolitenneubildung aus Testosteron bei in vivo und in vitro Experimenten gleich sind, gerechtfertigt.

C M A T E R I A L U N D M E T H O D E =====

1. Gewebe

Insgesamt wurden für die in vitro Experimente sechs auf transvesikalem Wege enukleierte Prostataadenome verwendet. Nach operativer Entnahme wurde das Tumorgewebe sofort in eiskalter Krebs-Ringer-Phosphat-Puffer-Lösung aufbewahrt und die Zeit bis zur weiteren Verarbeitung möglichst kurz gehalten, um eine regressiv-autolytische Veränderung des Gewebes zu vermeiden. Die Diagnose einer Cystadenomyofibromatose war in allen Fällen histologisch gesichert.

2. Reagenzien

7 α -H³(n) - Testosteron (Radiochemical Center Amersham, Buckinghamshire, England) in Benzol gelöst besitzt eine spezifische Aktivität von 7,6 Ci/mmol und einen Reinheitsgrad > 99% wie mittels Papierchromatographie in Benzol : Petrol (80-100°C): Methanol : H₂O (250:250:350:150; v/v/v/v) bewiesen wurde. Es wurde nach Eindampfen des Benzols in den gewünschten Konzentrationen in Äthanol gelöst.

Gestonoron Capronat (= 17 α -hydroxy-19-nor Progesteron-Capronat, Handelsname Depostat^R, Fa. Schering, Berlin) wurde zum Erzielen der gewünschten Konzentration in Äthanol gelöst.

4 - C ¹⁴ - Testosteron (Amersham) gelöst in Benzol : Äthanol (9 : 1; v/v) besitzt eine spezifische Aktivität von 59 mCi/mmol und einen Reinheitsgrad > 99%, wie mittels Papierchromatographie in Benzol : Petrol (80 - 100°C) : Methanol : H₂O (25:25:35:15; v/v/v/v) bewiesen wurde.

Die folgenden unmarkierten Steroide dienten als Referenzen und Trägersteroid (1 mg/ml Chloroform):

- | | | |
|-----------------------|---|---------------------------------|
| 1. Testosteron | = | Androst-4en-17β ol-3on |
| 2. 5α - DHT | = | 5α - Androstan - 17β - ol - 3on |
| 3. 5β - DHT | = | 5β - Androstan - 17β - ol - 3on |
| 4. 5α - Androstandiol | = | 5α - Androstan - 3α,17β - diol |
| 5. 5β - Androstandiol | = | 5β - Androstan - 3α,17β - diol |
| 6. Androstendion | = | Androst - 4en - 3,17 - dion |
| 7. 5α - Androstandion | = | 5α - Androstan - 3,17 - dion |
| 8. 5β - Androstandion | = | 5β - Androstan - 3,17 - dion |

1. - 7. Fa. Merck, Darmstadt; 8. Ikapharm, Ramat Gan, Israel. Alle anderen Chemikalien (Fa. Merck) besaßen einen analytischen Reinheitsgrad.

3. Versuchsanordnung

Von jedem der 6 Prostataadenome wurden 3 Versuchsreihen mit jeweils 9 Proben, demnach 27 Proben, angefertigt. Das Standard-Inkubat bestand aus 300 mg instrumentell zerkleinertem Adenomgewebe und 2 ml Krebs-Ringer-Phosphat-Puffer, pH 7,4. Zu diesem Inkubat wurde innerhalb jeder einzelnen Versuchsreihe 7 alpha - H³ - Testosteron in der Menge zugesetzt, daß man eine steigende Konzentrationsreihe von

1. $1,118 \cdot 10^{-8}$ mol/l
2. $2,302 \cdot 10^{-8}$ mol/l
3. $3,289 \cdot 10^{-8}$ mol/l
4. $6,578 \cdot 10^{-8}$ mol/l
5. $13,157 \cdot 10^{-8}$ mol/l
6. $19,736 \cdot 10^{-8}$ mol/l
7. $39,473 \cdot 10^{-8}$ mol/l
8. $52,631 \cdot 10^{-8}$ mol/l
9. $65,789 \cdot 10^{-8}$ mol/l

erhielt.

Anschließend wurde allen Proben der ersten Versuchsreihe 1 mcg Gestonoron Capronat, den der zweiten 2 mcg und den der dritten Versuchsreihe 4 mcg Depostat zugesetzt.

Die Inkubation erfolgte für zwei Stunden bei 37°C in einer $\text{O}_2 : \text{CO}_2$ Atmosphäre von 95 : 5 Vol %.

Der Zusatz eines NADH und NADPH regenerierenden Systems ist bei Verwendung eines ungebrochenen Zellsystems nicht erforderlich.

4. Zertrümmerung und Steroid - Extraktion

Nach erfolgter Inkubation wurde das Medium vom Gewebe unter Eiskühlung durch Abpipettieren und Nachwaschen mit insgesamt 5 ml physiologischer Kochsalzlösung (4°C) getrennt. Die Reaktion in Medium und Gewebe wurde durch Zugabe von Chloroform - Methanol 2 : 1 (v/v) beendet.

Die Zertrümmerung des Gewebes wurde nach Verdampfung und anschließendem Zusatz von 2 ml Kochsalzlösung (4°C) und 10 000 DPM C^{14} - Testosteron als interner Standard - dieselbe Menge wurde auch dem Medium zugesetzt - unter Verwendung des Ultra - Turrax (IKA-Werke, Stauffen,

BRD) vorgenommen.

Die Extraktion und anschließende Rückwaschung der Steroide aus Gewebehomogenat und Medium erfolgte nach der Methode von Folch et al. 1957.

5. Dünnschichtchromatographie

Die Auftrennung der einzelnen Metaboliten erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie.

Hierzu wurde der Extrakt aus Medium und Gewebe jeweils in 1 ml Chloroform gelöst und davon 0,2 ml zusammen mit 10 mcg C^{14} - Referenzsteroiden auf Silica - Gel - Folien F 254 (Merck, Darmstadt) aufgetragen.

Die Folien wurden nacheinander in einer gesättigten Chloroform : Methanol (97,5 : 2,5 ; v/v) - und einer Dichlormethan : Äthylacetat (80 : 20 ; v/v) - Kammer bei Zimmertemperatur entwickelt und luftgetrocknet.

6. Identifizierung der Steroide

1. Unter UV - Licht der Wellenlänge 254 nm wurden die Delta - 4 - Steroide auf dem Chromatogramm lokalisiert
2. Die Auftrennung der einzelnen Steroidfraktionen wurde durch Radiochromatographie mit dem Dünnschichtscanner II (Fa. Berthold, Typ LB 2723) überprüft.
3. Die Identifizierung erfolgte durch Derivatbildung mit Pyridin und Essigsäureanhydrid. Hierzu wurden die Folien mit Essigsäure : Schwefelsäure : Anisaldehyd (100 : 2 : 1 ; v/v/v) besprüht und durch Erhitzen auf 120°C über 10 min gefärbt.

7. Messung der Radioaktivität

Die gefärbten Steroidareale wurden analog dem Radiogramm ausgeschnitten und in Zählgefäßen gesammelt. Die Radioaktivität wurde nach Zugabe von jeweils 20 ml Szintillationsflüssigkeit (10% Methanol, 0,4% 2,5 Diphenyloxazol (PPO) in Toluol) mittels eines Tri - Carb - Liquid - Scintillationsspektrometer (Typ 3310, Fa. Packard, Frankfurt/Main) gemessen. Als interner Standard diente 226 Ra.

Die Background - cpm wurden subtrahiert und dpm wurde errechnet durch Korrektur des Löscheffektes (Zählausbeute für ^3H ca. 45%) der Interferenz im H^3 - Kanal durch C^{14} (ca. 23% spillover für den C^{14} - Testosteron-Standard) und Berücksichtigung des wiederaufgefundenen C^{14} - Verlustindikators.

8. Statistisches Verfahren

Es wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und Stichprobenfehler jedes der identifizierten Androgene ermittelt. Die in sechs Prostataadenomen entstandenen radio-markierten Steroidfraktionen wurden dabei einzeln entsprechend den getesteten Konzentrationen von Depostat und den zugehörigen Substratkonzentrationen ausgewertet.

Mittelwerte wurden nach der Gleichung

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

errechnet.

Dabei ist

n = Anzahl der Messwerte pro Fraktion

x_i = der i -te Messwert der Fraktion

Für die Berechnung der Standardabweichung wurde folgende Gleichung angewandt:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}{n-1}}$$

Die Standardabweichung des Mittelwertes (= Stichprobenfehler) wurde wie folgt berechnet:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Ferner wurde insbesondere die Abhängigkeit der jeweils entstandenen Metabolitenfraktion (= Wirkung) von den getesteten Inhibitorkonzentrationen des Depostat untersucht.

Bei der Überprüfung zweier veränderlicher Größen (Dosis und Wirkung) kann ihre funktionelle Beziehung durch Zufallseinflüsse überlagert sein (Rubin 1975). Für die Feststellung einer funktionellen Abhängigkeit zwischen zweier Größen eignet sich besonders die Erstellung einer linearen Regression. Sie kann nach der Gleichung

$$y = a + bx$$

ermittelt werden.

Dabei ist

a = Streckenabschnitt auf der y - Achse

b = Steigungswinkel der Geraden ausgedrückt durch den Tangens

D E R G E B N I S S E

=====

Der Übersicht halber wurde auf eine Darstellung der Einzelmesswerte von Testosteron und seiner Metaboliten verzichtet, da das hierfür anfallende Zahlenmaterial den Rahmen dieser Arbeit bei weitem gesprengt hätte. Stattdessen geben die Tabellen 1 - 8 eine zusammenfassende Darstellung der aus sechs Einzelmesswerten erhaltenen Mittelwerte von Testosteron und seinen Metaboliten in Prozenten der wiederaufgefundenen Aktivität sowie der zugehörigen Standardabweichungen und Stichprobenfehler in Abhängigkeit von den zugesetzten Substratmengen 1 - 9 (siehe C 3) bei steigender Depostatkonzentration. In den Abbildungen 1 - 8 wurden die für Testosteron und seine Metaboliten ermittelten Regressionsgeraden für die einzelnen Inhibitorkonzentrationen in jeweils einem Diagramm gegenübergestellt, um die Wirkung des Inhibitors zu verdeutlichen.

Die Ergebnisse zeigen, daß DHT, Androstandiol und Androstendion die Hauptmetaboliten des Testosterons im Prostataadenom sind. Sie machen zusammen mit dem nicht metabolisierten Testosteron ca. 90 - 95% der wiederaufgefundenen Aktivität aus. Daneben entstanden polare und unpolare Stoffwechselprodukte, deren Anteil ca. 5 - 10% betrug und die für die weitere Betrachtung völlig ohne Bedeutung sind. Der Anteil aller beta - Isomeren der Testosteronmetaboliten überschritt 8,5 Prozent nicht. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen in der Literatur auffindbaren Angaben überein, wonach der beta - hydroxy - Weg in der Prostata quantitativ keine Rolle spielt.

Abbildung 2 zeigt, daß die in Bezug auf ihre besondere androgene Wirkung interessierende Fraktion

des 5 alpha - DHT nicht nur korrelierend mit ansteigender Substratkonzentration sondern auch bei steigender Depostatkonzentration abnimmt. Ersteres wird durch den negativen Steigungskoeffizienten der Regressionsgeraden, zweites durch eine Verschiebung derselben parallel zur y - Achse in Richtung niedriger Werte sichtbar. Der Anteil der wiederaufgefundenen Aktivität nimmt von 40,19% bei kleinster Inhibitor- und Substratkonzentration auf ca. 22% bei größter Substrat- und Inhibitormenge ab. Dementsprechend steigt der Prozentsatz des unmetabolisierten Testosterons (Abb. 1) von 23% bei kleinster Substrat- und Inhibitormenge auf 48% bei größten Konzentrationen an. Allerdings darf bei dieser Betrachtungsweise nicht vergessen werden, daß die Menge des unverbrauchten Testosterons nicht nur von der Aktivität der delta 4 - 3 - ketosteroid - 5 alpha - Oxidoreduktase sondern auch von der 17 beta - hydroxysteroid - Dehydrogenase, welche für den oxidativen Stoffwechselweg verantwortlich ist, bestimmt wird.

Die Werte der Fraktionen 5 alpha - Androstandiol (Abb.3) und 5 alpha - Androstandion (Abb. 4), welche beide ein Intermediärprodukt des DHT - Stoffwechsels sind, zeigen zwar ebenfalls eine Abnahme bei steigender Substrat- und Depostatkonzentration in dem als "Lupe" wirkenden gestreckten Maßstab des Koordinatensystems, aber ihre Bildung kann aufgrund der geringen Unterschiede gegenüber einzelnen Hemmkonzentrationen und den methodisch bedingten hohen Standardabweichungen als relativ konstant angesehen werden.

Die Bildung des Androstendion (Abb. 5), das in einem reversiblen Gleichgewicht mit Testosteron steht, wird mit zunehmender Substrat- und Hemmkonzentration bevorzugt. Die Fraktion ist mit 2 - 5% Anteil an der wiederaufgefundenen Gesamtaktivität jedoch relativ klein. Aussagen über das Verhalten der beta - Isomeren 5 beta -

DHT (Abb. 6), 5 beta Adiol (Abb. 7) und 5 beta - Androstandion unter dem Einfluß der verschiedenen Depostatkonzentrationen können wegen der geringgradigen Abweichungen nicht gemacht werden. Ihre Bildung kann als konstant bezeichnet werden.

Tab. 1 - 8 : Zusammenfassende Darstellung der aus sechs Einzelmesswerten erhaltenen Mittelwerte von Testosteron und seinen Metaboliten in Prozenten der wiederaufgefundenen Aktivität sowie der zugehörigen Standardabweichungen S und Stichprobenfehler $S_{\bar{x}}$ in Abhängigkeit von den zugesetzten Substramengen 1 - 9 (siehe C 3) bei steigenden Depostatkonzentrationen.

Tabelle 1 H^3 - Testosteron

	<u>1 mcg Depostat</u>			<u>2 mcg Depostat</u>			<u>4 mcg Depostat</u>		
	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$
1	21,02	8,22	3,67	22,01	9,63	4,31	38,51	11,11	4,9
2	18,55	8,71	3,9	29,28	9,56	4,28	39,17	10,61	4,7
3	23,73	11,1	4,97	31,05	9,55	4,28	39,81	9,51	4,2
4	27,64	8,89	3,63	36,35	13,51	5,53	44,53	15,3	6,2
5	30,94	12,02	4,91	39,57	13,3	5,45	38,69	10,54	4,3
6	31,22	10,84	4,43	35,99	16,92	6,93	45,95	15,67	6,4
7	31,71	13,9	5,68	41,08	18,07	7,4	47,6	10,64	4,3
8	38,54	17,23	7,03	42,72	17,95	7,35	45,69	11,21	4,5
9	43,02	16,32	6,66	45,02	13,5	5,51	46,19	17,39	7,1

Tabelle 2 5 alpha - DHT

	<u>1 mcg Depostat</u>			<u>2 mcg Depostat</u>			<u>4 mcg Depostat</u>		
	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$
1	40,99	10,88	4,86	39,15	9,91	4,44	30,39	3,46	1,55
2	40,07	10,57	4,73	37,32	3,28	1,47	28,04	6,97	3,12
3	39,13	6,76	3,02	30,56	7,29	3,26	30,03	3,59	1,6
4	40,08	6,97	2,84	31,73	5,89	2,41	28,36	9,18	3,75
5	39,17	2,8	1,14	31,13	6,99	2,86	31,21	4,21	1,72
6	34,3	3,69	1,5	32,2	6,0	2,45	25,73	8,15	3,33
7	29,86	6,17	2,52	28,19	6,39	2,61	24,49	5,25	2,14
8	29,09	5,63	2,3	27,37	8,25	3,37	23,93	4,6	1,88
9	28,6	7,14	2,92	26,99	3,15	1,29	22,28	5,81	2,37

Tabelle 3

5 alpha - Androstandiol

<u>1 mcg Depostat</u>			<u>2 mcg Depostat</u>			<u>4 mcg Depostat</u>		
$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$
1 10,21	1,86	0,86	10,38	1,51	0,67	9,59	3,27	1,46
2 15,35	9,55	4,27	10,85	2,31	1,03	7,84	3,22	1,44
3 12,13	2,49	1,11	13,12	7,51	3,36	9,27	2,31	1,03
4 11,83	6,86	2,8	9,61	2,81	1,15	7,81	2,41	0,98
5 9,84	4,43	1,81	9,19	1,42	0,58	10,04	2,02	0,82
6 9,88	4,0	1,63	10,06	2,46	1,0	7,69	2,87	1,17
7 13,04	10,35	4,23	9,15	3,44	1,4	7,99	2,45	1,0
8 7,77	3,86	1,58	8,54	2,31	0,94	7,91	2,34	0,94
9 7,44	3,01	1,23	9,57	3,62	1,48	8,63	4,98	2,03

Tabelle 4

5 alpha - Androstandion

<u>1 mcg Depostat</u>			<u>2 mcg Depostat</u>			<u>4 mcg Depostat</u>		
$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$
1 7,34	3,21	1,43	6,6	2,8	1,25	4,83	2,19	0,98
2 6,24	3,57	1,59	5,79	2,35	1,05	5,61	2,42	1,08
3 6,38	2,52	1,13	6,16	3,46	1,55	4,52	1,97	0,88
4 5,92	3,66	1,49	6,14	2,4	0,98	4,97	2,16	0,88
5 6,04	3,26	1,33	4,69	2,82	1,15	5,07	2,51	1,03
6 6,68	2,95	1,2	5,57	2,38	0,97	4,85	2,75	1,12
7 7,37	4,55	1,86	5,49	2,6	1,06	4,39	2,15	0,88
8 5,74	2,47	1,01	5,72	2,73	1,11	5,55	2,49	1,02
9 5,56	2,2	0,9	3,63	0,59	0,24	5,04	3,15	1,29

Tabelle 5

Androstendion

	1 mcg Depostat			2 mcg Depostat			4 mcg Depostat		
	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$
1	2,18	1,01	0,45	3,04	1,28	0,57	3,25	1,1	0,49
2	1,52	0,91	0,41	2,43	0,83	0,37	5,21	3,1	1,38
3	2,17	0,22	0,1	3,27	1,7	0,76	3,36	1,39	0,62
4	1,79	0,89	0,36	2,81	0,72	0,29	3,84	1,99	0,81
5	1,82	0,63	0,26	2,73	0,72	0,29	3,0	1,08	0,44
6	3,41	1,34	0,55	2,78	0,65	0,26	4,28	2,56	1,04
7	2,8	1,58	0,65	2,89	0,81	0,33	4,41	2,78	1,13
8	3,25	1,81	0,74	3,72	1,17	0,48	4,68	1,85	0,76
9	3,95	1,54	0,63	3,24	1,47	0,6	5,0	3,05	1,24

Tabelle 6

5 beta - DHT

	1 mcg Depostat			2 mcg Depostat			4 mcg Depostat		
	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$
1	3,6	1,34	0,6	2,6	0,98	0,43	3,0	1,53	0,69
2	3,41	2,37	1,06	2,94	1,39	0,62	2,09	0,92	0,41
3	3,52	1,61	0,72	3,26	1,03	0,46	2,69	1,16	0,52
4	2,58	1,58	0,64	2,89	1,28	0,52	2,22	1,56	0,64
5	2,75	1,51	0,61	2,85	1,12	0,45	2,62	0,89	0,36
6	2,77	1,37	0,56	3,1	1,66	0,68	2,23	1,09	0,45
7	3,06	1,79	0,73	3,27	2,26	0,92	2,09	0,82	0,33
8	2,12	0,86	0,35	3,06	1,89	0,77	2,27	0,83	0,34
9	2,36	1,46	0,59	2,66	1,44	0,59	2,71	1,43	0,58

Tabelle 7

5 beta - Andostandiol

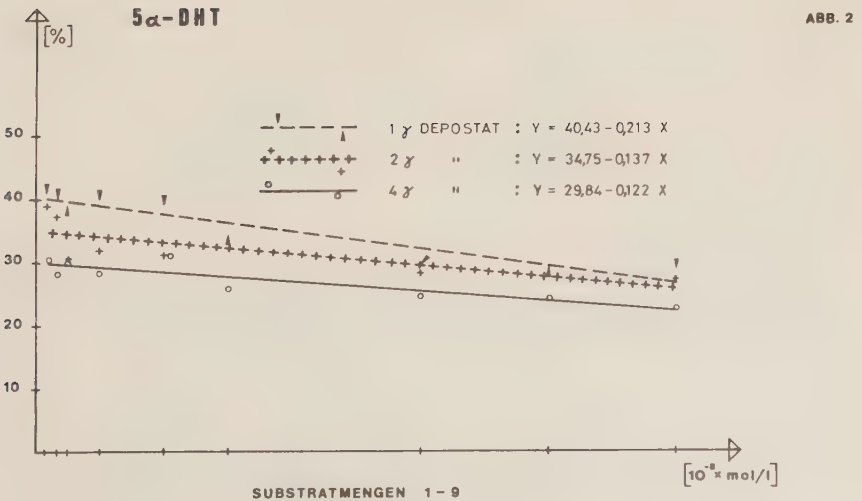
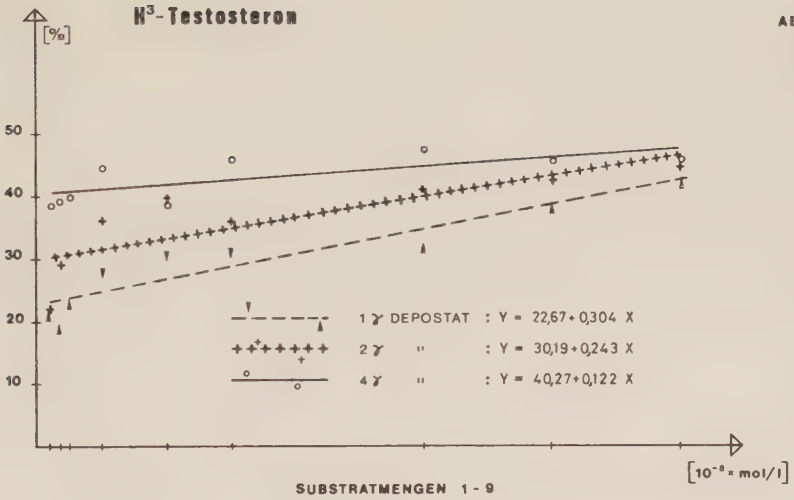
<u>1 mcg Depostat</u>				<u>2 mcg Depostat</u>			<u>4 mcg Depostat</u>		
	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$
1	1,54	1,15	0,51	2,81	1,6	0,71	1,8	0,77	0,34
2	3,0	4,64	2,08	2,63	2,62	1,17	2,46	2,41	1,08
3	1,44	1,33	0,59	1,76	1,23	0,55	1,91	1,2	0,54
4	1,56	2,04	0,83	1,9	1,7	0,69	1,55	1,15	0,47
5	1,44	1,88	0,77	1,36	1,12	0,45	1,41	0,94	0,39
6	1,45	1,12	0,46	1,67	1,55	0,63	1,75	1,54	0,63
7	1,53	1,88	0,77	1,59	1,41	0,57	1,6	1,3	0,53
8	1,36	1,73	0,71	1,48	1,34	0,54	1,69	1,15	0,47
9	1,46	1,43	0,58	1,85	1,76	0,72	1,74	1,55	0,63

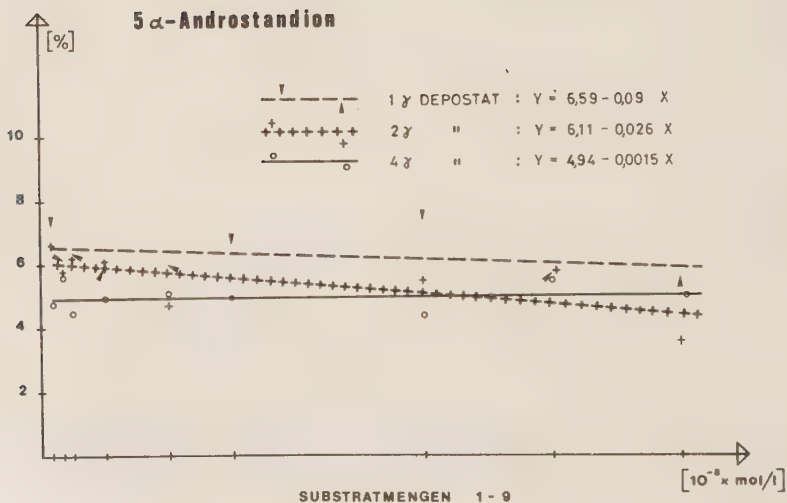
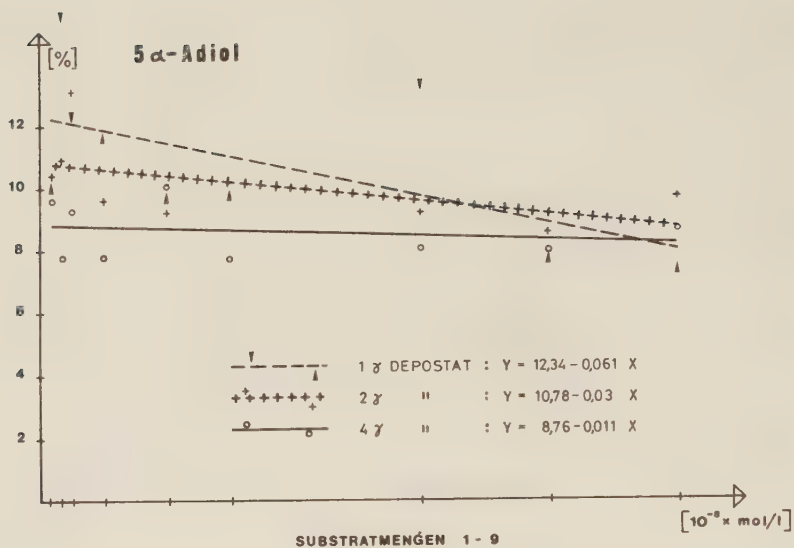
Tabelle 8

5 beta - Androstandion

<u>1 mcg Depostat</u>				<u>2 mcg Depostat</u>			<u>4 mcg Depostat</u>		
	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$
1	2,55	1,09	0,49	1,61	0,79	0,35	1,4	1,06	0,47
2	2,07	1,33	0,59	1,76	1,34	0,6	1,91	1,23	0,55
3	1,74	1,03	0,46	1,97	1,16	0,52	1,49	1,52	0,68
4	1,77	1,27	0,52	1,52	0,89	0,36	1,26	1,19	0,49
5	1,73	1,2	0,49	1,74	1,44	0,59	1,21	0,8	0,34
6	2,49	1,51	0,63	1,82	1,12	0,45	1,34	0,81	0,33
7	2,43	2,04	0,83	1,7	1,69	0,69	1,05	1,01	0,41
8	1,82	1,32	0,54	1,57	1,34	0,55	1,27	0,75	0,31
9	1,87	1,46	0,6	1,47	1,66	0,68	1,63	0,82	0,34

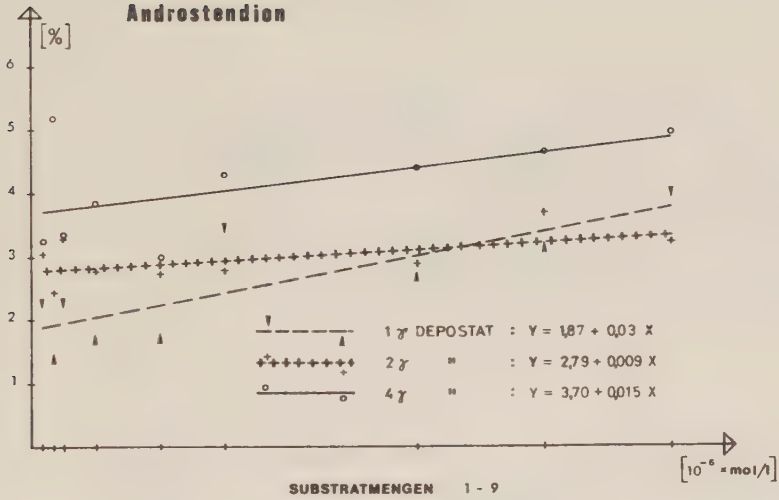
Die Abbildungen 1 - 8 zeigen die für Testosteron und seine Metaboliten ermittelten Regressionsgeraden mit den zugehörigen Mittelwerten für die einzelnen Inhibitorkonzentrationen. Zusätzlich sind die den drei Inhibitorkonzentrationen zugehörigen Gleichungen der Regressionsgeraden angegeben. Der zehnte Teil der numerischen Ordinatenwerte entspricht dem Wirkungsgrad η .





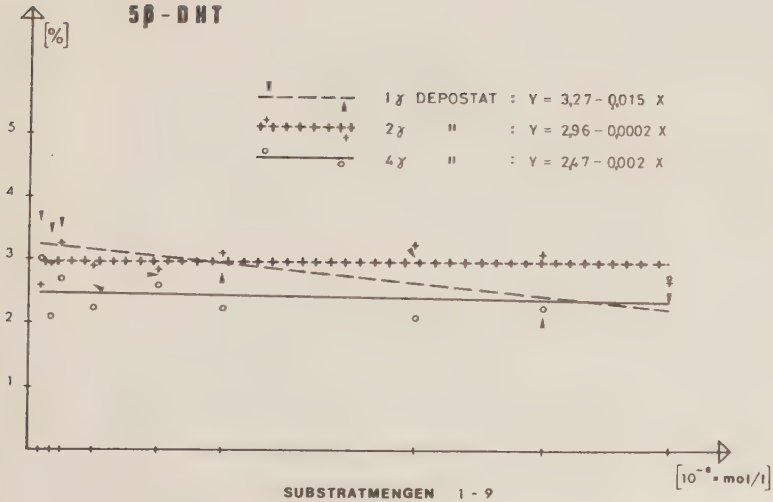
Androstendion

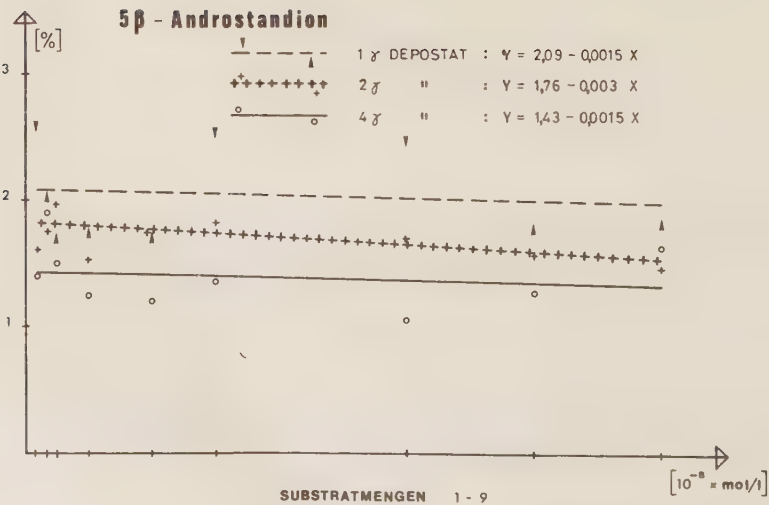
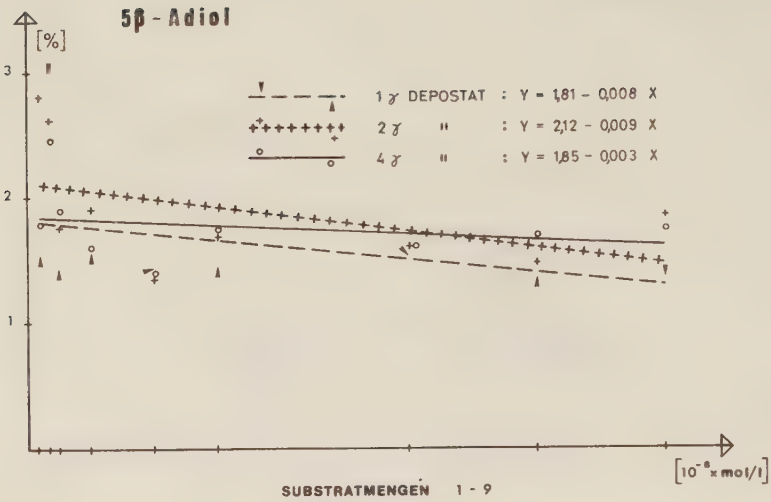
ABB. 5



5β-DHT

ABB. 6





E D I S K U S S I O N

=====

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Altwein et al. 1974, Farnsworth et al. 1963, Siiteri et al. 1970), daß vom menschlichen Prostatagewebe Testosteron aufgenommen und fast ausschließlich in 5 alpha - DHT und 5 alpha - Androstandion umgewandelt wird, während dem 17 - keto - Weg und der Bildung von 5 beta - Reduktionsprodukten nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Dieser in vitro Stoffwechselweg ist mit dem bei in vivo - Versuchen gefundenen identisch.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen anderer Autoren (Altwein et al. 1974, Orestano et al. 1974 a, b) wurde in vitro eine auffällige Suppression der Reduktion von Testosteron zu diesen 5 alpha - Metaboliten durch den Zusatz von Depostat in steigenden Konzentrationen gemessen.

Bei Zugabe von 2 mcg Depostat wird eine prozentuale Abnahme der DHT - Neubildung gegenüber der bei Zugabe von 1 mcg Depostat über alle getesteten Substratkonzentrationen gefunden. Das gleiche gilt für die Zugabe von 4 mcg Depostat gegenüber der von 1 und 2 mcg Gestonoron - Capronat. Aus dieser Tatsache läßt sich eine ebensolche Hemmung für die niedrigste getestete Depostatmenge induzieren, obwohl nur drei Inhibitorkonzentrationen und keine ungehemmte Enzymkinetik der 5 alpha - Reduktase untersucht wurden.

Dabei fällt allerdings auf, daß die hemmende Wirkung der getesteten Inhibitorkonzentrationen mit zunehmender Substratmenge abnimmt. Werden bei der niedrigsten Substratkonzentration von H^3 - Testosteron bei Zugabe von 1 mcg Depostat 40,2%, von 2 mcg 34,6% und bei

Zugabe von 4 mcg Gestonoron - Capronat nur noch 29,7% der wiederaufgefundenen Aktivität zu 5 alpha - DHT reduziert, so werden bei einer Konzentration von $65,789 \cdot 10^{-8}$ mol/l H^3 - Testosteron annähernd gleiche absolute Mengen 5 alpha - DHT gebildet.

Dieses Ergebnis steht durchaus im Einklang mit den Versuchen anderer Autoren, bei denen zwar die Konzentration des Inhibitors variiert, die Substratkonzentration von H^3 - Testosteron mit 10^{-7} mol/l, weil etwa physiologisch, aber konstant gehalten wurde. Tatsächlich zeigen erhöhte Inhibitorkonzentrationen im physiologischen Bereich zwischen $5 \cdot 10^{-8}$ mol/l und $20 \cdot 10^{-8}$ mol/l Testosteron eine stärkere Hemmwirkung als darüber. Dieser Befund erlaubt mehrere Möglichkeiten der Interpretation.

Aufgrund der nachgewiesenen hyperbolischen Kinetik der 5 alpha - Reduktase (Altwein et al. 1974) ist bei Substratkonzentrationen über $1,5 \cdot 10^{-7}$ mol/l keine weitere Zunahme der Produktmenge zu erreichen. Dies führt auch bei einer ungehemmten Kinetik der 5 alpha - Reduktase zur Abnahme der prozentualen Neubildung von DHT aus Testosteron und damit auch zur Abnahme des Wirkungsgrades. Bei sehr hohen Substratkonzentrationen, wie im vorliegenden Falle, kann es neben der schon erwähnten kompetitiven Hemmung durch Depostat zu einer Hemmung der 5 alpha - Reduktase durch Substratüberschuß kommen. Die Geschwindigkeits - Konzentrationskurve einer solchen Hemmung zeigt Glockenform und durchläuft ein Substratoptimum (Buddecke). Die Umformung der Regressionsgeraden, welche nur für das hier untersuchte Intervall Gültigkeit besitzt, ergibt die Gleichung einer Parabel ($y = cx + dx^2$).

Legt man für Depostat zusätzlich einen größeren Steroidgradienten als für H^3 - Testosteron zugrunde, ließe sich auch das Verhalten der größeren hemmenden Wirkung bei kleinen Substratkonzentrationen erklären.

Diese Hypothese würde den Beobachtungen von Volkmer 1973 entsprechen, wonach sich bei Konzentrationen über $1,2 \cdot 10^{-5}$ mol/l Gestonoron - Capronat keine weitere Suppression der DHT - Neubildung mehr erreichen läßt. Die Diffusion von Depostat in die Zelle, wo es wegen seiner stereochemischen Ähnlichkeit mit Testosteron am Ring A die 5 alpha - Reduktase kompetitiv hemmt, wäre bei kleinen Substratkonzentrationen anfangs erleichtert, während es bei hohen Substratkonzentrationen von H^3 - Testosteron gar nicht erst zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zuungunsten desselben und damit zu einer geringeren Hemmung kommt. Gleichzeitig mit einer Hemmung der 5 alpha - Reduktase steigt der prozentuale Anteil des nicht metabolisierten Testosteron an. Dies steht in kausalem Zusammenhang mit seiner Bedeutung als Substrat zur Bildung von DHT und dessen Intermediärprodukten. Unter diesem Gesichtspunkt muß auch der oxidative Abbau des Testosteron zu Androstendion gesehen werden. Dabei ist die Zunahme des Androstendions bei steigender Depostatkonzentration nur geringfügig, was darauf zurückzuführen ist, daß die Gleichgewichtsreaktion zwischen Testosteron und Androstendion ganz zugunsten des Testosteron abläuft. Eine Hemmung der 17 beta - Hydroxysteroid - Dehydrogenase, wie sie Farnsworth 1971 für die Östrogene wahrscheinlich machte, dürfte damit für Depostat aber auszuschließen sein.

Die Regressionsgeraden für 5 alpha - Adiol und 5 alpha - Androstandion zeigen ein ähnliches Verhalten wie die für 5 alpha - DHT. Dies läßt sich damit erklären, daß beide Metaboliten 5 alpha DHT als Edukt gemein haben. Trotzdem kann die Bildung von Adiol und Androstandion aus DHT wegen der geringen prozentualen Unterschiede und relativ hohen Standardabweichungen unter Depostat- einfluß als konstant bezeichnet werden.

Das gleiche gilt auch für die beta - Isomeren 5 beta - DHT, 5 beta - Adiol und 5 beta - Androstandion. Die teilweise recht hohen Standardabweichungen der Versuchsergebnisse sind weniger durch versuchstechnische Fehlerquellen als durch eine unterschiedliche Zusammensetzung bezüglich des Ribosomen- und Mitochondriengehaltes bei gleichem qualitativen Verhalten der verwendeten Prostatagewebe bedingt.

F Z U S A M M E N F A S S U N G
=====

Dihydrotestosteron, dem Hauptmetaboliten des Testosteron, kommt eine Schlüsselstellung in der Entstehung und Therapie des Prostataadenoms zu. Eine Akkumulation dieses Hormons im Prostatagewebe führt über die Förderung der Eiweißsynthese zu einer Hypertrophie dieser Drüse. Gestagene Hormone hemmen die Testosteronreduktion und verhindern damit das Wirksamwerden des hochaktiven Androgens 5 alpha - Dihydrotestosteron.

Ziel der vorliegenden in vitro-Studie war, zu überprüfen, ob Gestonoron - Capronat einen Einfluß auf den H^3 - Testosteronstoffwechsel im menschlichen Prostataadenom ausübt und welcher Wirkungsmechanismus hierbei vorliegt.

Hierzu wurden von 6 Prostataadenomen jeweils 3 Versuchsreihen mit insgesamt 27 Einzelproben angefertigt. Das Standardinkubat bestand aus 300 mg Adenomgewebe und 2 ml Pufferlösung. Den Einzelproben jeder Versuchsreihe wurde H^3 - Testosteron in 9 Konzentrationen von $1,118 \cdot 10^{-8}$ mol/l bis $65,789 \cdot 10^{-8}$ mol/l sowie Gestonoron - Capronat in Mengen von 1 mcg, 2 mcg und 4 mcg zugesetzt. Die Inkubation der Proben erfolgte für 2 Stunden bei $37^{\circ}C$. Anschließend wurden die Steroide extrahiert und die Radioaktivität der mittels Dünnschichtchromatographie identifizierten Androgenhormone gemessen.

Von der wiederaufgefunden Radioaktivität entfielen ca. 80% auf die 5 alpha-reduzierten C_{19} - Steroide DHT und 3 alpha - Adiol sowie auf das nichtmetabo-

lisierte Testosteron. Die in Bezug auf ihre besondere androgene Wirkung interessierende Fraktion des 5 alpha - DHT nahm nicht nur korrelierend mit ansteigender Substratkonzentration, sondern auch bei steigender Depostatkonzentration ab.

Neben einer Substrathemmungsreaktion wurde für dieses Ergebnis eine kompetitive Hemmung der 5 alpha - Reduktase durch Depostat sowie eine bevorzugte Aufnahme desselben in die Zelle aufgrund eines veränderten Steroidgradienten diskutiert.

G L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S
=====

- AAKVAAG, A.,
K.J. Tveter,
O. Unhiem
et al. Receptors and binding of andro-
gens in the prostata.
J. Steroid Biochem
3 (1972) 375 - 384
- ALTWEIN, J.E.,
A. Rubin,
K. Klose
et al. Kinetik der 5 alpha-Reduktase
im Prostataadenom in Gegenwart
von Oestradiol, Diäthylstil-
böstrol, Progesteron und Ge-
stonoron - Capronat (Depostat).
Urologe A, 13 (1974) 41 - 46
- ANDERSON, W.A.D. Pathology
St. Louis (Miss.)(1966),
5. Auflage
- ANDREWS, G.S. The histology of the human
foetal and prepubertal prosta-
tes.
J. Anat. 85 (1951) 44 - 54
- ANLIKER, R.,
O. Rohr
M. Marti Über den Nachweis von Testo-
steron in einem virilisieren-
den Nebennierenrindentumor.
Helv. Chim.
39 (1956) 1100 - 1106

- EL-ATTAR, T.,
K.-O. Mosebach,
W. Dirscherl
The initial metabolism of (4-¹⁴C)
testosterone in the rat. II
in liver blood, plasma, seminal
vesicles and ventral prostata.
Acta end. 45 (1964) 437 - 446
- EL-ATTAR, T.
Early metabolism in vivo of
(4-¹⁴C) Androst-4-ene-3, 17-
dione in liver.
Biochim. Biophys. A. 111 (1965)
299 - 305
- EL-ATTAR, T.,
W. Dirscherl,
K.-O. Mosebach
The initial metabolism of (4-¹⁴C)
testosterone in rat. III the
sequence of appearance of testo-
sterone metabolites in the liver.
Acta end. 45 (1969) 527 - 534
- BAULIEU, E.E.,
I. Lasnitzki,
P. Robel
Metabolism of testosterone and
action of metabolites on prostate
glands grown in organ culture.
Nat. 219 (1968) 1155 - 1156
- BECKER, H.,
J. Kaufmann,
H. Klosterhalfen
et al.
In vivo uptake and metabolism of
³H-testosterone and ³H - 5 alpha-
dihydrotestosterone by human
benign prostatic hypertrophy.
Acta end. 71 (1972) 589 - 599
- BERTHOLD, A.A.
Transplantation der Hoden.
Arch. Anat. Physiol. 16 (1849)
42 - 56

BIRD, C.E.,
R.N. Green,
A.F. Clark

Effect of the administration
of oestrogen on the disappearance of ^3H -testosterone in the plasma of human subjects.
J. clin. Endocr.
29 (1969) 123 - 126

BIRD, C.E.,
R.N. Green,
R.S. Calandra
et al.

Kinetics of ^3H -testosterone metabolism in patients with carcinoma of the prostate: effects of oestrogen administration.
Acta end. 67 (1971) 733 - 739

BORGSTEDE, H.,
H.D. Henning,
J. Zander

Steroids in a virilizing tumor of the adrenal cortex.
Hoppe-Seylers 331 (1963) 245 - 257

BRENNER P.F.,
H.T. Hutchinson,
P.K. Siiteri
et al.

The origin of estrogen in normal males and in males with gynecomastia.
Program of the End.Soc. (1969).

BRUCHOWSKY, N.,
J.D. Wilson

The intranuclear binding of testosterone and 5α -androstane- 17β -ol- 3α -one by rat prostate.
J.B.ch. 243 (1968) 5953 - 5960

BUDDECKE, E.

Grundriß der Biochemie.
Berlin (1971), 2. überarb.Auflage

- BURGER, H.G.,
J.R. Kent,
A.E. Kellie
Determination of testosterone
in human peripheral and adrenal
venous plasma.
J.clin. Endocr. 24 (1964) 432 - 441
- CHAMBERLAIN, J.,
N. Jagarinec,
P. Ofner
Catabolism of (4-¹⁴C) testosterone
by subcellular fractions of human
prostate.
Biochem. J. 99 (1966) 610 - 616
- CHRISTENSEN A.K.,
N.R. Mason
Comparative ability of seminiferous
tubules and interstitial
tissue of rat testes to synthesize
androgens from progesteron-
4-¹⁴ C in vitro.
Endocrinol. 76 (1965) 646 - 656
- CORVOL, P.L.,
A. Chrambach,
D. Rodbard
et al.
Physical properties and binding
capacity of testosterone-estra-
diol-binding globulin in human
plasma, determined by ploycryn-
amide gel elektrophoresis.
J.B. ch. 246 (1971) 3435 - 3443
- DEMING, C.L.,
I.S. Wolf
The anatomical origin of benign
prostatic eulargement.
J. Urol. 42 (1939) 566 - 580

DEMISCH, K.,
P. Birkelbach,
U. Ammedick
et al.

Subcellular distribution of
testosterone metabolites after
perfusion of isolated livers
of guinea pigs.
Acta end. 62 (1969) 147 - 152

DORFMAN, R.I.,
E. Forchielli,
M. Gut

Androgen biosynthesis and re-
lates studies.
Rec. Progr. Hormone Res.
19 (1963) 251 - 273

DORFMAN, R.I.,
F. Ungar

Metabolism of steroid hormones.
New York, 1965

DORFMAN, R.I.,
K.M. Menon,
E. Forchielli

Biosynthesis of testosterone in
testes tissue. Testosterone.
Proceedings of the Workshop
conference, April 20.th 1967,
J.W. Tamm (ed.) Stuttgart, 1968

FANG, S.,
S. Liao

Dihydrotestosterone binding by
androphilic proteins of the rat
ventral prostate.
Fed. Proc. 28 (1969) 846

FANG, S.,
L. Liao

Androgen receptors.
J. Ch. 246 (1971) 16 - 24

- FARNSWORTH, W.E. 1 α -Demethylation of testosterone by human prostate in vitro. Steroids 6 (1965) 519 - 530
- FARNSWORTH, W.E. A direct effect of oestrogens on prostatic metabolism of testosterone. Invest. Urol. 6 (1969) 423 - 427
- FOLCH, J.,
M. Lees,
G.H. Sloane Stanley A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. J. Ch. 226 (1957) 497 - 509
- FOREST, M.G.,
M.A. Rivarola,
C.J. Migeon Percentage binding of testosterone androstendione and dehydroisoandrosterone in human plasma. Steroids 12 (1968) 323 - 343
- FREDERIKSEN, D.W.,
J.D. Wilson Partial characterization of the nuclear reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: ⁴ δ -3-ketosteroid 5 α -oxidoreductase of rat prostate. J.B.ch. 246 (1971) 2584 - 2593
- GIORGI, E.P.,
J.C. Stewart,
J.K. Grant
et al. Androgen dynamics in vitro in the normal and hyperplastic human prostate gland. Biochem. J. 123 (1971) 41 - 55

GLOYNA, R.E.,
J.D. Wilson

A comparative studie of the conversion of testosterone to 17-beta-hydroxy-5 alpha-androstan-3-one (dihydrotestosterone) by prostate and epididymis. J. clin. Endocr. 29 (1969) 970 - 977

GLOYNA, R.E.,
P.K. Siiteri,
J.D. Wilson

Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. II. The information and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic canine prostate and the effect of dihydrotestosterone on the prostate growth in the dog. J. clin. Invest 49 (1970) 1746 - 1753

GROOM, M.,
M.E. Harper,
A.R. Fahmy
et al.

The effect of oestrogen on the prostatic metabolism of testosterone in tissue culture. Biochem J. 122 (1971) 125 - 126

GUSTAFSSON, J.A.,
B.P. Lisboa

Studies on the metabolism of C₁₉-steroids in rat liver. 6 Hydroxylation of 4-androstene-3, 17-dione in rat liver microsomes. Acta end. 65 (1970) 84 - 94

HAHN, J.D.,
F. Neumann,
R. von Berswordt-
Wallrabe

Tierexperimentelle Untersuchun-
gen mit 19-nor-17 alpha Hydroxy-
gesteroncapronat im Hinblick auf
eine mögliche therapeutische An-
wendung beim Prostataadenom.
Urologe 7 (1968) 208 - 214

HALBAN, J.

Schwangerschaftsreaktionen der
foetalen Organe und ihre puer-
purale Involution.
Z.Geburtsh.Gynäk. 53 (1904)
191 - 231

HALL, P.F.,
C.C. Sozner,
K.B. Eik-Nes

Formation of dehydroepiandroste-
rone during in vivo and in vitro
biosynthesis of testosterone by
testicular tissue.
Endocrinology 74 (1964) 35 - 43

HANSSON, V.,
K.J. Tveter,
A. Attramandal

Uptake and binding of 5 alpha
dihydrotestosterone in rat ven-
tral prostate in vivo.
Acta end. 67 (1971) 384 - 392

HANSSON, V.,
K.J. Tveter

Effect of anti-androgens on the
uptake and binding of androgen
by human benign nodular prosta-
tic hyperplasia in vitro.
Acta end. 68 (1971) 69 - 78

- HANSSON V.,
K.J. Tveter,
A. Attramandal
et al. Androgenic receptors in human
 benign nodular prostativ hyper-
 plasia.
 Acta end. 68 (1971) 79 - 88
- HANSSON, V.
et al. Studies on the interaction bet-
 ween androgen and macromolecules
 in male accessory sex organs of
 rat and man.
 J. Steroid Biochem. 3 (1972)
 427 - 439
- HARPER, M.E.,
C.G. Pierrepont,
A.R. Fahmy
et al. The metabolism of steroids in
 the canine prostate and testis.
 J. End. 49 (1971) 213 - 223
- HOHLWEG, W. Über die Bedeutung der Regula-
 tion der peripheren Hormondrüsen
 im Hinblick auf eine praktische
 Hormontherapie.
 Dtsch. Gesundh. Wes.
 11 (1956) 245 - 257
- HORTON, R.,
J.F. Tait Androstenedione production and
 interconversion rates measured
 in peripheral blood and studies
 on the possible sites of its
 conversion to testosterone.
 J. clin. Invest. 45 (1966)
 301 - 313

HUGGINS, C.,
P.J. Clark

Quantitative studies of prostatic secretion. II. The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands. J. Exp.Med. 72 (1940) 747 - 761

HUGGINS, C.,
W.O. Webster

Duality of human prostate in response to estrogen. J. Urol. 59 (1948) 258 - 266

HUNTER, J.

Observations on certain parts of an mals oeconomy.
London 1786, 1. Ausgabe

JAKOB, F.,
J. Monod

Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. J. molec. Biol. 3 (1961) 318 - 356

KAHNT, F.W.
R. Neher,
K. Schmid
et al.

Bildung von 17 alpha-hydroxy-delta 5-Pregnenolone and 3 beta-hydroxy-17 Keto-delta 5 Androsten (DHA) in Nebennieren- und Testesgewebe.
Experimentia 17 (1961) 19 - 21

KATO, T.,
R. Horton

Studies of testosterone binding globulin.
J. clin. Endocr. 28 (1968)
1160 - 1168

KENT, J.R.,
A.B. Acone

Plasma testosterone levels and
aging in males proceedings of
the second symposium in steroid
hormones. Androgens in normal
an pathological condition.
Exc. med. III (1966) 31-35

KLOSE, K.

Testosteron-Stoffwechsel im
Prostataadenom des Menschen.
Beeinflussung der Dihydro-
testosteron-Bildung in vitro
durch Progesteron.
Diss.med., Mainz 1973

KNAPSTEIN, P.,
W. Worthmann,
J. Touchstone
et al.

Metabolism of ^{14}C -testosteron
an ^3H -testosterone-35 S-sulphate
in human liver in vivo.
Acta end. suppl. 152 (1971) 117

LASNITZKI, I.

Uptake and metabolism of testo-
steron and action testosteron
metabolites on the rat ventral
prostate gland grown in organ
culture.
J. end. 51 (1971) 7 - 8

LEE, O.A.,
K.F. Stoa

Testosterone binding by human
serum proteins.
Acta end. Suppl. 155 (1971) 105

LIPSELT, M.B.,
S.G. Korenmann

Androgen metabolism.
J.A.M.A. 190 (1964) 757 - 762

LOWSLEY, O.S.,
K.I. Kirwin

Embriology anatomy, anomalies
and physiology of the prostate
gland.
In: Williams and Wilkins (eds.)
Clinical Urology,
Baltimore, 1944

LUCAS, W.M.,
W.F. Whitmore,
C.D. West

Identification of testosterone
in human spermatic vein blood.
J. clin. Endor. 17 (1957)
465 - 472

MAINWARING, W.I.P.

The binding of (1,2-³H)-testo-
sterone within nuclei of the rat
prostate.
J. end. 44 (1969) 323 - 333

MAINWARING, W.I.P.

A soluble androgen receptor in
the cytoplasm of rat prostate.
J. end. 45 (1969) 531 - 541

MAINWARING, W.I.P.,
B.M. Peterken

A reconstituted cell-free system
for the specific transfer of ste-
roid-receptor complexes into
nuclear chromatin isolated from
rat ventral prostate gland.
Biochem J. 125 (1971) 285 - 295

MARKOWITZ, M.,
R.J. Veenema,
B. Fingerhut
et al.

Cyproterone acetate (SH 714)
effect on histoly and nuclei
acid synthesis in the testes
of patients with prostatic car-
cinoma. A preliminary report.
Invest. Urol. 6 (1969) 638 - 649

MARTIN, E.N.,
C.P. Liddy,
M.E. Beary

Metabolism in vitro of (4-¹⁴C)
4 androstene-3, 17-dione by sub-
cellular fractions isolated
from livers of normal and carbon
tetrachloride-poisoned rats.
Biochem J. 125 (1971) 116

MERCIERS, C.

Specifity of a plasma testosterone-
binding globulin.
Experta Med. Intern. Congr. Sen
111 (1966) 494

MOORE, R.A.

Benign hypertrophy and carcinoma
of the prostate.
In: Twombly, G.H. Pack (eds.)
Endocrinology of Neoplastic disease
New York, 1947

MOORE, R.J.,
J.D. Wilson

Localization of the reduced nico-
tinamide adenine dinucleotide phos-
phate: ⁴delta-3-ketosteroid 5 alpha-
oxidoreductase in the nuclear mem-
brane of the rat ventral prostate.
J. B. Ch. 247 (1972) 958 - 967

OERTEL, G.W.,
K.B. Eik-Nes

Isolation and identification of
testosterone in systemic blood
from normal human male adults.
Proc. soc. Exp. Biol. Med.
102 (1959) 553- 556

ORESTANO, F.

In Vitro-Untersuchungen über den
Testosteron-Metabolismus im Pro-
stataadenom und - Carcinomgewebe.
Einfluß von Oestradiol-17 beta
oder Progesteron auf die Konver-
sion von Testosteron in Dihydro-
testosteron im Adenom und Carci-
nom.
Habil. Schrift, Mainz 1972

ORESTANO, F.,
J.E. Altwein,
P. Knapstein
et al.

Wirkungsart von Progesteron,
Gestonoron-Capronat (Depostat³)
und Cyproteron-Acetat auf den
Metabolismus des Testosterons im
menschlichen Prostataadenom. In
Vitro- und in Vivo-Untersuchungen.
Urologe 13 (1974) 289 - 292

ORESTANO, F.,
K. Bandhauer,
J.E. Altwein

Einfluß von Gestonoron-Capronat
(Depostat) auf Aufnahme und Stoff-
wechsel von H³-Testosteron im
menschlichen Prostataadenom:
In vivo-Untersuchungen.
In Druck

- PRICE, D. Comparative aspects of developments and structure in the prostate.
Nat. Can. Inst. Monogr.
12 (1962) 1 - 17
- REISCHAUER, F. Die Entstehung der sogenannten Prostat hypertrophie.
Virchow's Archiv 256 (1925)
357 - 389
- ROBEL, P.,
I. Lasnitzki,
E.E. Baulieu Hormone metabolism and action: testosterone and metabolites in prostate organ culture.
Biochim. 53 (1971) 81 - 97
- ROSENFELD, R.L. Plasma testosterone binding globulin and indexes of the concentration of onbound plasma androgens in normal and hirsute subjects.
J. clin. Endocr. 32 (1971)
717 - 728
- RUBIN, A. In vitro Untersuchungen über den Einfluß von Östradiol-17 beta und Diäthylstilbästrol auf den Testosteron-Stoffwechsel im Prostataadenomgewebe vom Menschen.
Diss. med. Mainz 1975

SANDBERG, A.A.,
W.R. Slaunwhite,
H.N. Antoniades

The binding of steroids and
steroid conjugates to human
plasma protein.
Rec. Progr. Horm. Res.
13 (1957) 209 - 215

SANDRITTER, W.

Histopathologie. Lehrbuch
und Atlas für Studierende
und Ärzte.
Stuttgart - New York 1973,
5. verbesserte Auflage

SAVARD, K.M.,
R.I. Dorfman,
E. Potasse

Biogenesis of androgens in
the human testis.
J. clin. Endocr. 12 (1952)
935 - 942

SHIMAZAKI, J.,
J. Sato,
H. Nagai
et al.

Incorporation of testosterone
and 5 alpha-dihydrotestosterone
into rat ventral prostate in
vitro.
Endocr. Jap. 17 (1970) 453 - 458

SIITERI, P.K.,
J.D. Wilson

Dihydrotestosterone in prosta-
tic hypertrophy. I. The forma-
tion and content of dihydrote-
stosterone in the hypertrophic
prostate of man.
J. clin. Invest. 49 (1970)
1737 - 1745

STAEHLER, W.

Klinik und Praxis der Urologie.
Stuttgart 1959

STAIB, W.

Der intracelluläre Testosteron-
stoffwechsel. Quantitative Be-
stimmung von Testosteron im
Harn, aus:
Das Testosteron.
Die Struma, E. Klein (ed.)
Berlin 1968

STERN, J.,
A.J. Eisenfeld

Distribution and metabolism of
3 H-testosterone in castrated
male rats; effects of cyprote-
rone, progesteron and unlasted
testosterone.
Endocrinology 88 (1971)
1117 - 1125

SWYER, G.J.M.

Postnatal growth changes in the
human prostate.
J. Anat. 78 (1944) 130 - 153

TAMAOKI, B.,
H. Inano,
H. Nakano

In vitro synthesis and conver-
sion of androgene in testicular
tissue.
In: K.W.McKerns (ed) The Gonads
New York 1969

- TVETER, K.J. Subcellular localization of androgen in the rat ventral prostate in vivo.
Endocrinology 85 (1969) 597 - 600
- TVETER, K.J.
A.Aakvaag Uptake and metabolism in vivo of testosterone-1, 2 - ³H by accessory sex organs of male rats: Influence of some hormonal compounds.
Endocrinology 85 (1969) 683 - 689
- VERLEUEN, A. Testosterone excretion, plasma, testosterone levels and testosterone production in health and disease. Testosterone. Proceedings of the Workshop conference, April 20.th, 1967 (J. Tamm ed.), Stuttgart 1968
- VERMEULEN, A.,
L. Verdouck,
M.v.d.Straeten
et al. Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rats.
J. clin. Endocr. 29 (1969)
1470 - 1480
- VERMEULEN, A.,
T. Stoica,
L. Verdouck The apparent free testosterone concentration, an index of androgenicity.
J. clin. Endocr. 33 (1971)
759 - 767

- VOLKMER, J.R. Experimentelle Grundlage zur konservativen Behandlung des Prostataadenoms: in vitro-Stoffwechsel von H^3 - Testosteron in Gegenwart von Gestonoron Capronat.
Diss. med. Mainz 1973
- WALSH, P.C.
S.G. Korenmann Mechanism of androgenic action: effect of specific intracellular inhibitors.
J. Urol. 105 (1971) 850 - 857
- WILLIAMS-ASHMANN, H.G. New facts of the biochemistry of hormone action.
Cans.Res. 25 (1965), 1096 - 1120
- WILSON, J.D. The nature of the RNA response to estradiol administration by the uterus of the rat.
Proc. Nat. Acad. Sci. 50 (1963) 93 - 100
- WILSON, J.D.
N. Bruchowsky,
J.N. Chatfield Intracellular localization of testosterone-1, 2 - 3H in rat prostate.
In: Progress in Endocrinology. Proceedings of the Third International Congress of Endocrinology, Exc. med. III, 1969

- WILSON, J.D. Recent studies on the mechanisms
of action of testosterone.
Ne.Engl. J.Med. 287 (1972)
1284 - 1291
- WOTIZ, H.H., Studies in steroid metabolism. I.
H.M. Lemon Metabolism of testosterone by
human prostatic tissue slices.
J.B.Ch. 206 (1954) 525 - 532
- WOTIZ, H.H., Studies in steroid metabolism.VIII.
B.S. Ziskind, Steroidgenesis in a heterologous
H.M. Lemon tumor transplant.
Canc. Res. 20 (1960) 34 - 37
- WURTMANN, R.J. Estrogen receptor: Ambiguities
E.V. Jensen in the use of this therm.
Science 159 (1968) 1261
- YOUNG, H.H., Plasma - testosterone levels in
J.R. Kent patients with prostatic carcino-
ma before and after treatment.
J. Urol. 99 (1968) 788- 792

Mein besonderer Dank gilt Herrn
Professor Dr. F. Orestano für die
freundliche Überlassung des Themas
dieser Arbeit.

Darüberhinaus möchte ich die tat-
kräftige Unterstützung von Frl. A.
Schwabe und Frl. H. Kuhlmann bei
der Einführung in labortechnische
Arbeiten besonders hervorheben.

L e b e n s l a u f

Ich, Lothar-Joachim Grützmann, bin am 7.6.1951 als Sohn des Kaufmanns Heinz Grützmann und seiner Ehefrau Gerda geb. Thümmeler in Crimmitschau geboren. Vom Herbst 1957 bis Sommer 1961 besuchte ich dort die Volksschule bis zum Abschluß der 4. Klasse.

Im Herbst 1961 zog ich zu meiner Mutter, nach Gaggenau, wo ich aufgrund der unterschiedlichen Schuljahrsbeginne nochmals bis Ostern 1962 die 4. Klasse der Volksschule besuchte, um dann in das Goethe-Gymnasium überzuwechseln, an dem ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Seit Oktober 1970 studiere ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Zahnmedizin und Humanmedizin. Im Herbst 1971 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung für das Studienfach Zahnmedizin und im Frühjahr 1972 die für Humanmedizin ab. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Frühjahr 1973 und die zahnärztliche Vorprüfung im Herbst desselben Jahres.

Seit Oktober 1973 bin ich Doktorand an der Urologischen Klinik.

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30